

# Valor prognóstico da amplitude de distribuição das hemácias em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronariana percutânea

## Prognostic value of red cell distribution width in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention

Guilherme Pinheiro Machado<sup>1</sup>, Barbara Zanetti Patricio de Macedo<sup>1</sup>, Daniele Camila Maltauro<sup>1</sup>, Gustavo Neves de Araujo<sup>1</sup>, Felipe Pereira Lima Marques<sup>1</sup>, Victoria Milan<sup>1</sup>, Marco Vugman Wainstein<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Determinar os valores da amplitude de distribuição das hemácias em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronária percutânea primária e avaliar sua associação com resultados adversos. **Métodos:** Os níveis de amplitude de distribuição das hemácias foram medidos em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST antes da intervenção coronária percutânea primária e divididos conforme valor das amplitudes de distribuição das hemácias. Após a alta hospitalar, os pacientes foram acompanhados por até 3 anos para a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores e mortalidade a longo prazo. **Resultados:** Foram incluídos 893 pacientes com idade média de 60,7 ( $\pm 12,5$ ) anos, e 66,3% eram do sexo masculino. Na análise multivariada, a hemácia permaneceu como preditor independente de mortalidade a longo prazo. A área sob a curva para mortalidade a longo prazo foi de 0,64 (IC95% 0,61-0,67;  $p < 0,0001$ ). Amplitudes de distribuição das hemácias  $< 13,3$  tiveram valor preditivo negativo de 87,1% para mortalidade por todas as causas. **Conclusão:** Um valor elevado de amplitude de distribuição das hemácias é um preditor independente de mortalidade a longo prazo e eventos cardiovasculares adversos maiores em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronária percutânea primária. Amplitudes de distribuição das hemácias baixas têm um excelente valor preditivo negativo para mortalidade a longo prazo.

**Palavras-chave:** Infarto do miocárdio; Intervenção coronária percutânea; Biomarcadores

### ABSTRACT

**Objective:** To determine red cell distribution width values in ST-elevation acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention and to evaluate its association with adverse outcomes. **Methods:** Red cell distribution width levels were measured in ST-segment elevation myocardial infarction patients before primary percutaneous coronary intervention and divided into low and high red cell distribution width. After discharge, patients were followed for up to 3 years for the occurrence of long-term major adverse cardiovascular events and mortality. **Results:** A total of 893 patients were with a mean age of 60.7 ( $\pm 12.5$ ) years, 66.3% were male. In multivariate analysis, the red cell distribution width remained as an independent predictor of long-term mortality. The area under the curve for long-term mortality was 0.64 (95%CI 0.61-0.67;  $p < 0.0001$ ). Red cell distribution width  $< 13.3$  had a negative predictive value of 87.1% for all-cause mortality. **Conclusion:** High number of red cell distribution width is an independent predictor of long-term mortality and major adverse cardiovascular events in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. A low number of red cell distribution width has an excellent negative predictive value for long-term mortality. Patients with sustained elevated levels of red cell distribution width have worse outcomes at long-term follow-up.

**Keywords:** Myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Biomarkers

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

**Data de submissão:** 31/8/2020. **Data de aceite:** 9/9/2020.

**Autor correspondente:** Guilherme Pinheiro Machado. Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – Santa Cecília – CEP: 90035-003 – Porto Alegre, RS, Brasil – Tel. 55 (54) 99143-6141 – E-mail: gpmachado89@gmail.com

**Fonte de auxílio à pesquisa:** nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** CAAE 96372518600005327.

**Contribuição dos autores:** Concepção e delineamento do projeto: GPM, GNA e FPLM.

Coleta, análise e interpretação de dados: VM, BZPM e DCM.

Redação e revisão crítica do manuscrito: GPM e GNA.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: MVW.

## INTRODUÇÃO

Como a inflamação desempenha papel central na aterosclerose e nas síndromes coronarianas agudas, alguns marcadores inflamatórios têm sido propostos para avaliar o risco cardiovascular em pacientes com infarto do miocárdio. A amplitude de distribuição das hemácias (RDW, do inglês *red cell distribution width*) é uma medida numérica da variabilidade no tamanho dos eritrócitos circulantes. Valores elevados de RDW estão associados a um risco aumentado de doença arterial coronariana, possivelmente porque refletem a resposta da medula óssea à inflamação sistêmica contínua.<sup>1</sup> Por ser um resultado prontamente disponível na análise de rotina do hemograma, ele pode ser usado como um preditor econômico de inflamação e complicações cardiovasculares.

Até o presente momentos, poucos estudos avaliaram a associação entre a RDW e a ocorrência de desfechos adversos a longo prazo em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP) primária.<sup>2-6</sup> No entanto, até o momento, faltam estudos com amostras maiores mostrando capacidade discriminativa de RDW e precisão diagnóstica. O objetivo do presente estudo foi investigar o valor prognóstico da RDW para eventos adversos a longo prazo em pacientes com IAMCST submetidos à ICP primária.

## MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte, no qual foram incluídos pacientes com IAMCST submetidos à ICP primária em um hospital-escola terciário brasileiro entre abril de 2011 e fevereiro de 2020. O IAMCST foi definido como dor típica retrosternal em repouso associado com elevação do segmento ST em pelo menos 1mm em duas derivações contíguas no plano frontal ou 2mm no plano horizontal, ou dor típica em repouso em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo novo ou presumivelmente novo. Os critérios de exclusão foram ausência de exames laboratoriais na admissão, seguimento não realizado ou impossibilidade de realizar a ICP primária. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa institucional e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo.

As amostras sanguíneas foram coletadas por punção venosa, e o hemograma foi avaliado como outros exames de sangue rotineiramente realizados em pacientes admitidos com IAMCST. O valor da RDW está automaticamente disponível na análise de hemograma. Os manejos médico e intervencionista dos pacientes com IAMCST durante toda a internação e após a alta foram

baseados em recomendações de diretrizes e já foram descritos.<sup>7</sup> Amostras de sangue posteriores foram realizadas aos 30 dias e 6, 12, 18, 24, 30 e 36 meses, durante a visita clínica ambulatorial. Os parâmetros sanguíneos foram analisados pelo XE-5000 Hematology Analyzer (Sysmex®, Norderstedt, Alemanha).

Dados de prontuários foram transferidos para formulários padronizados para coleta de dados, os quais incluíam características clínicas basais, histórico médico, características do procedimento, estratégia de reperfusão, trombólise inicial e final no grau de fluxo do infarto do miocárdio (*Thrombolysis in Myocardial Infarction* – TIMI) e ocorrência de desfechos intra-hospitalares. O seguimento a longo prazo foi realizado por meio de visita clínica ambulatorial ou contato telefônico com pacientes ou familiares.

Eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) foram definidos como morte por qualquer causa, novo infarto do miocárdio, trombose de stent e acidente vascular cerebral após a ICP primária. Novo infarto do miocárdio foi definido como dor torácica recorrente com elevação do segmento ST ou novas ondas Q ou aumento de biomarcadores séricos após a diminuição inicial. Acidente vascular cerebral foi definido como novo déficit neurológico focal de início súbito, de causa presumivelmente cerebrovascular, irreversível (ou resultando em morte) e não causado por outras causas prontamente identificáveis.

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média ( $\pm$  desvio-padrão) ou mediana (intervalo interquartil – IIQ) com base em sua distribuição simétrica ou assimétrica, respectivamente. A normalidade da distribuição de cada variável foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram representadas por suas frequências relativa e absoluta. Os pacientes foram separados em tercís com base na RDW sérica da admissão. A hipótese de que os pacientes com RDW elevada (acima percentil 75) teriam taxa de eventos maior do que os pacientes com RDW baixa (abaixo percentil 75) foi testada usando teste do qui-quadrado e risco relativo (RR) ajustado. As curvas Características de Operação do Receptor (COR) foram usadas para avaliar o poder discriminatório da RDW. A análise do índice de Youden foi realizada para determinar o melhor ponto de corte para a previsão de desfechos clínicos. A análise multivariada foi feita por regressão robusta de Poisson, a fim de avaliar o valor preditivo independente da RDW. O valor de  $p$  foi considerado significativo se  $<0,05$ . A análise estatística  $C$  e os métodos Kaplan-Meier, com comparação com o uso do teste log-rank, foram feitos com o *software*

MedCalc Statistical Software, versão 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica). Todas as análises estatísticas restantes foram realizadas no *Statistic Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 21.0. (IBM Corp., Armonk, Nova York, Estados Unidos).

## RESULTADOS

Entre abril de 2011 e fevereiro de 2020, 1.049 pacientes consecutivos apresentando IAMCST foram incluídos neste registro. Foram excluídos 156 sujeitos devido à perda de seguimento, falta de exames laboratoriais ou falha na realização da ICP primária; assim, 893 pacientes foram incluídos na análise final, com seguimento médio de 29 meses. Os pacientes foram divididos em grupos, sendo considerado um valor elevado de RDW definido como acima do percentil 75 ou  $\geq 13,9$ . A idade média geral foi de 60,7 ( $\pm 12$ ), 62,7% eram do sexo masculino, 70,9% tinham hipertensão, 26,2% tinham diabetes, e o valor médio da RDW foi de 13,2 (IIQ 12,7-13,9). A tabela 1 mostra as características clínicas e processuais basais dos pacientes. A morte ocorreu em 18% dos pacientes antes da alta hospitalar, 19,8% após 30 dias e em 29,5% ao final de 3 anos.

Na análise univariada, pacientes com valores mais altos de RDW tiveram risco significativamente maior de morte hospitalar, ECAM hospitalar, ECAM em 30 dias e mortalidade por qualquer causa. Na análise multivariada (ajustada por idade, infarto miocárdico de parede anterior, Killip 3/4, fração de ejeção do ventrículo esquerdo – FEVE –  $< 40\%$  após a alta, hipotensão na admissão  $< 80\text{mmHg}$ , IAM prévio, hipertensão, doença renal crônica, tempo de dor à porta, creatinina basal, hemoglobina e volume de contraste), a RDW permaneceu como preditor independente de mortalidade por qualquer causa em longo prazo (RR de 2,11; intervalo de confiança de 95% – IC95% – de 1,29-3,45;  $p=0,003$ ) (Tabela 2).

Ao final de 3 anos de acompanhamento, a taxa de mortalidade por qualquer causa e ECAM foi de 30,2% no grupo com RDW elevada, em comparação com 15,1% no grupo com RDW baixa (*hazard ratio* – HR – de 2,08; IC95% 1,50-2,88;  $p<0,0001$ ) (Figura 1).

A figura 2 apresenta a curva COR e a avaliação do teste diagnóstico de mortalidade por qualquer causa com área sob a curva (ASC) de 0,64 (IC95% 0,61-0,67;  $p<0,0001$ ). Valor de RDW superior a 13,3, obtido pelo índice de Youden, produziu sensibilidade de 61,7%, especificidade de 61,3%, com valor preditivo positivo de 27,1% para mortalidade a longo prazo. Valor inferior a 13,3 RDW teve valor preditivo negativo de 87,1%.

**Tabela 1.** Características clínicas e processuais basais, de acordo com amplitude de distribuição das hemácias

Características	Total (893)	RDW $< 13,9$ (649)	RDW $\geq 13,9$ (244)	Valor de p
Idade	60,77 ( $\pm 12,1$ )	59,5 ( $\pm 11,7$ )	64,15 ( $\pm 12,2$ )	$< 0,0001$
IMC, kg/m <sup>2</sup>	22,99 ( $\pm 5,7$ )	30 ( $\pm 6,6$ )	26,62 ( $\pm 5,4$ )	0,555
Homens	592 (66,3)	439 (67,6)	153 (62,7)	0,164
HAS	550 (61,7)	377 (58,1)	173 (70,9)	$< 0,001$
Diabetes	232 (26,0)	168 (25,9)	64 (26,2)	0,936
Tabagismo	545 (61,2)	391 (60,2)	154 (63,1)	0,464
IAM prévio	95 (10,6)	67 (10,3)	28 (11,5)	0,610
ICC prévia	18 (2,0)	7 (1,1)	11 (4,5)	0,001
AVC prévio	73 (8,2)	48 (7,4)	25 (10,2)	0,163
IRC prévia	52 (5,8)	20 (3,1)	32 (13,1)	$< 0,0001$
IAM da parede anterior	419 (46,9)	307 (47,3)	112 (45,9)	0,717
Hipotensão	90 (10,1)	56 (8,6)	34 (13,9)	0,018
PCR	81 (9,1)	58 (8,9)	23 (9,4)	0,820
DPOC	65 (7,3)	40 (6,2)	25 (10,2)	0,036
Killip III/IV	115 (12,9)	66 (10,2)	49 (20,1)	$< 0,0001$
FEVE $< 40\%$	95 (10,6)	117 (19,7)	59 (28,8)	$< 0,007$
Escore TIMI	4 (2-6)	3 (2-5)	5 (3-7)	0,000
$\Delta T$	4 (2,0-7,0)	4,0 (2,0-6,7)	4,5(2,0-7,4)	0,041
Creatinina basal	0,95 (0,77-1,22)	0,93 (0,8-1,2)	1,01 (0,8-1,5)	0,008
Hemoglobina, $\times 10^3 \mu\text{L}$	13,39 ( $\pm 2,2$ )	13,6 ( $\pm 1,8$ )	12,8 ( $\pm 2,9$ )	$< 0,001$
RDW	13,2 (12,7-13,9)	12,9 (12,5-13,3)	14,4 (14,1-15,1)	$< 0,001$

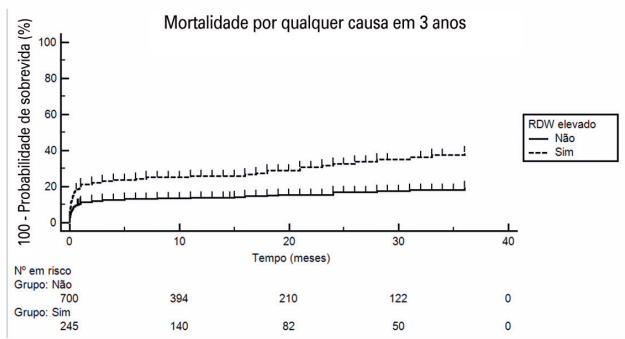
Valores expressos como médias ( $\pm$  desvio padrão), n (%) ou medianas (intervalo interquartil).

RDW: *red cell distribution width*; IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; AVC: acidente vascular cerebral; IRC: insuficiência renal crônica; PCR: parada cardiorrespiratória; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

**Tabela 2.** Relação entre valor elevado de amplitude de distribuição das hemácias e eventos adversos em análises univariada e multivariada por regressão robusta de Poisson

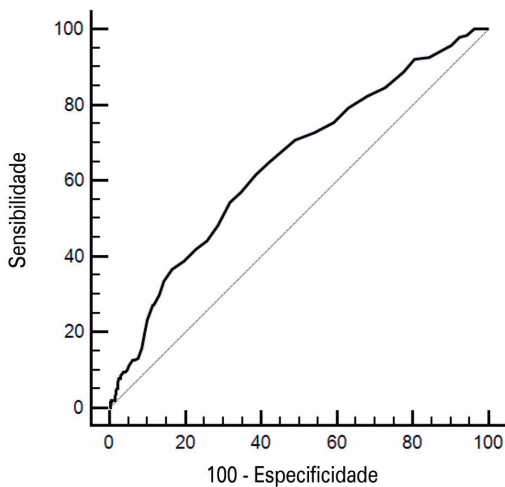
Desfechos	Análise univariada			Análise multivariada	
	n (%)	RR (IC95%)	Valor de p	RR ajustado (IC95%)	Valor de p ajustado*
Morte hospitalar	44(18,0)	2,41 (1,56-3,70)	<0,0001	0,98 (0,46-1,95)	0,96
ECAM hospitalar	54(22,1)	1,85 (1,26-2,70)	0,001	0,98 (0,55-1,69)	0,95
Morte em 30 dias	46(18,9)	3,01 (0,931-9,73)	0,059	2,54 (0,69-9,54)	0,15
ECAM em 30 dias	65(26,6)	2,00 (1,39-2,85)	<0,0001	1,24 (0,75-2,01)	0,38
Mortalidade por qualquer causa a longo prazo	72(29,5)	2,77 (1,94-397)	<0,0001	2,11 (1,2-3,4)	0,003

\*Ajustado por idade, infarto miocárdico de parede anterior, Killip 3/4, fração de ejeção do ventrículo esquerdo <40% após a alta, hipotensão na admissão <80mmHg, infarto agudo do miocárdio prévio, hipertensão, doença renal crônica, tempo de dor à porta, creatinina basal, hemoglobina e volume de contraste.  
RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%; ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores.



RDW: red cell distribution width.

**Figura 1.** Análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier para mortalidade por qualquer causa a longo prazo e comparada pelo teste de log-rank.



RDW: red cell distribution width.

**Figura 2.** Curva Característica de Operação do Receptor mostrando a área sob a curva da amplitude de distribuição das hemácias para mortalidade por qualquer causa a longo prazo.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, no qual foram avaliados pacientes com IAMCST submetidos à ICP primária, descobriu-se que RDW elevada na admissão é um importante marcador para identificar pacientes com risco de mortalidade a longo prazo.

Desde 2007, quando Felker et al.<sup>8</sup> evidenciaram pela primeira vez que a RDW é um preditor independente de morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca, diversos estudos demonstrando a associação entre RDW e piores desfechos cardiovasculares foram publicados, e, dessa forma, valores elevados de RDW na admissão foram considerados preditor independente de eventos cardiovasculares adversos após IAM em pacientes submetidos à ICP primária.<sup>2,4-6,9</sup>

Uyarel et al.<sup>6</sup> publicaram estudo avaliando o impacto dos níveis de RDW admissionais em pacientes que foram submetidos à ICP primária por IAMCST. Em seu estudo, RDW elevada foi associada independentemente a aumento da mortalidade hospitalar e à mortalidade a longo prazo. Isik et al. encontraram ASC para mortalidade de 0,83 com ponto de corte de 13,8 (sensibilidade de 80% e especificidade de 64%) em pacientes com IAMCST submetidos à ICP primária.<sup>5</sup> Os resultados deste estudo mostraram ASC com poder discriminatório moderado de 0,65. Apesar de sensibilidade moderada de 61,7% e especificidade de 61,3%, baixa RDW teve excelente valor preditivo negativo de 87,1% para mortalidade por todas as causas aos 3 anos. No entanto, não houve associação significativa entre os níveis de RDW e mortalidade intra-hospitalar ou outros resultados a curto prazo.

Apesar da relação entre RDW e efeitos adversos cardiovasculares ser conhecida, o exato mecanismo patofisiológico dessa associação ainda não é totalmente compreendido. A principal hipótese é a de que essa associação esteja relacionada a um processo inflamatório crônico,<sup>10</sup> que, além do importante papel no desenvolvimento de aterosclerose,<sup>11</sup> causa liberação de citocinas inflamatórias que estimulam a liberação de

formas jovens, aumentando a RDW.<sup>12</sup> As citocinas inflamatórias provocam alterações na meia-vida das amplitudes de distribuição das hemácias e alteram também a produção de eritrócitos na medula óssea, provocando liberação precoce de eritrócitos imaturos na circulação periférica e aumentando os valores da RDW.<sup>13,14</sup> Alguns estudos já demonstraram associação entre mediadores inflamatórios, como interleucina (IL) 6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VSH), com elevados valores de RDW, independentemente de múltiplos fatores de confusão.<sup>15,16</sup>

Neste estudo, foram encontrados dados que corroboram a hipótese de processo inflamatório como maior risco para eventos coronarianos aterotrombóticos. Os pacientes com elevados valores de RDW na admissão, em geral, eram mais velhos e tinham mais comorbidades, como hipertensão, doença renal crônica e disfunção ventricular. A incidência de mortalidade entre os quartis aumentou significativamente de 14,0% para 34,8%. Além disso, os pacientes que morreram durante o acompanhamento mantiveram valores de RDW sustentadamente elevados ou apresentaram um novo aumento de seu valor.

Algumas limitações devem ser consideradas neste estudo. Alguns dados que poderiam influenciar no valor da RDW, como função hepática, medicações prévias e dosagem sérica de vitamina b12, não foram obtidos. Além disso, também foram coletados dados retrospectivamente, o que pode gerar algumas informações de menor confiabilidade. No entanto, este foi um estudo de pacientes consecutivos e não selecionados de um hospital de referência terciária, sendo, portanto, altamente aplicável na prática clínica diária.

## CONCLUSÃO

Valores de amplitude de distribuição das hemácias elevados na admissão hospitalar foi preditor independente de mortalidade por qualquer causa em impacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST submetidos à intervenção coronária percutânea primária. Um valor de hemácia baixo tem valor preditivo negativo elevado e pode ser considerado mais uma ferramenta a ser utilizada à beira do leito.

## REFERÊNCIAS

1. Celik T, Balta S, Mikhailidis DP, Ozturk C, Aydin I, Tok D, et al. The relation between no-reflow phenomenon and complete blood count parameters. *Angiology*. 2017;68:381-8. doi: <https://doi.org/10.1177/0003319716659193>
2. Arbel Y, Shacham Y, Finkelstein A, Halkin A, Milwidsky A, Berliner S, et al. Red blood cell distribution width (RDW) and long-term survival in patients with ST elevation myocardial infarction. *Thromb Res*. 2014;134(5):976-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.016>

3. Bozorgi A, Khaki S, Mortazavi SH, Sadeghian S, Khoshnevis M, Tofighi S, et al. Effect of baseline red blood cell distribution width on short- and intermediate-term mortality of patients under primary percutaneous coronary intervention: a survival analysis. *Crit Pathw Cardiol*. 2016;15(2):69-74. doi: <https://doi.org/10.1097/HPC.000000000000063>
4. Fatemi O, Paraniham J, Rainow A, Kennedy K, Choi J, Cutlip D, et al. Red cell distribution width is a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(1):57-64. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0767-x>
5. Isik T, Kurt M, Tanboga IH, Ayhan E, Gunaydin ZY, Kaya A, et al. The impact of admission red cell distribution width on long-term cardiovascular events after primary percutaneous intervention: A four-year prospective study. *Cardiol J*. 2016;23(3):281-8. doi: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0080>
6. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, Kaya MG, Ayhan E, Turkkan C, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2011;22(3):138-44. doi: <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e328342c77b>
7. Machado GP, Araujo GN, Carpes CK, Lech M, Mariani S, Valle FH, et al. Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in the prediction of adverse events after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2018;274:212-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.022>
8. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al.; CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):40-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.067>
9. Pusuroglu H, Cakmak HA, Akgul O, Erturk M, Surgit O, Akkaya E, et al. The prognostic value of admission red cell distribution width-to-platelet ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(10):597-606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.03.014>
10. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008;117(2):163-8. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727545>
11. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
12. Arbel Y, Birati EY, Finkelstein A, Halkin A, Berliner S, Katz BZ, et al. Red blood cell distribution width and 3-year outcome in patients undergoing cardiac catheterization. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37(4):469-74. doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0964-2>
13. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005;20(2):83-90. doi: <https://doi.org/10.1191/0267659105pf793oa>. Erratum in: *Perfusion*. 2005; 20(3):183.
14. Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(11): 1923-40. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2142>
15. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(4):628-32. doi: <https://doi.org/10.5858/133.4.628>. Erratum in: *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1186.
16. Föhrhéc Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;158(4):659-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.024>